

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2002-512953

(P2002-512953A)

(43) 公表日 平成14年5月8日 (2002.5.8)

| (51) Int.Cl. ⁷ | 識別記号 | F I | テ-マ-ト (参考) |
|---------------------------|------|----------------|------------|
| A 6 1 K 31/155 | | A 6 1 K 31/155 | 4 C 0 7 6 |
| 47/12 | | 47/12 | 4 C 2 0 6 |
| 47/26 | | 47/26 | |
| A 6 1 P 3/10 | | A 6 1 P 3/10 | |

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 18 頁)

(21) 出願番号 特願2000-545519 (P2000-545519)
(86) (22) 出願日 平成11年4月26日 (1999.4.26)
(85) 翻訳文提出日 平成12年10月2日 (2000.10.2)
(86) 国際出願番号 P C T / J P 9 9 / 0 2 1 9 2
(87) 国際公開番号 W O 9 9 / 5 5 3 2 0
(87) 国際公開日 平成11年11月4日 (1999.11.4)

(71) 出願人 住友製薬株式会社
大阪府大阪市中央区道修町2丁目2番8号
(72) 発明者 西井 宏行
大阪府高槻市安岡寺4丁目51-11
(72) 発明者 小林 浩久
大阪府茨木市中津町12-10
(72) 発明者 音田 和也
兵庫県宝塚市中山桜台5丁目1-10
(74) 代理人 弁理士 中村 敏夫

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ビグアナイド系薬物の内服製剤

(57) 【要約】

苦み・刺激等の服用時の不快感が改善された、ビグアナイド系薬物および有機酸を含有する内服製剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 ビグアナイド系薬物および有機酸を含有する内服製剤。

【請求項2】 ビグアナイド系薬物、有機酸および甘味料を含有する内服製剤。

【請求項3】 甘味料がアスパルテームTM、サッカリン、サッカリンナトリウム、ステビアまたはこれらの混合物である請求項2記載の内服製剤。

【請求項4】 ビグアナイド系薬物と甘味料の重量比が1：0.001～1：10である請求項2または3記載の内服製剤。

【請求項5】 ビグアナイド系薬物がメトホルミンまたはその薬学上許容される塩である請求項1～4のいずれか記載の内服製剤。

【請求項6】 有機酸がリンゴ酸、クエン酸、酒石酸またはこれらの混合物である請求項1～5のいずれか記載の内服製剤。

【請求項7】 ビグアナイド系薬物と有機酸の重量比が1：0.01～1：50である請求項1～6のいずれか記載の内服製剤。

【請求項8】 剤形が液剤、ゼリー剤、グミ剤、ドライシロップ、散剤、細粒剤または顆粒剤である請求項1～7のいずれか記載の内服製剤。

【請求項9】 液剤であって、その液のpHが、3.5～6である請求項8記載の内服製剤。

【請求項10】 液剤以外の内服製剤であって、製剤に対し10倍量（w/w）の水に分散することによってえられる溶液もしくは分散液のpHが、3.5～6である請求項8記載の内服製剤。

【発明の詳細な説明】**【0001】****【技術分野】**

本発明は、ビグアナイド系薬物および有機酸を含有する内服製剤に関する。

【0002】**【背景技術】**

メトホルミン等のビグアナイド系薬物は、苦み・刺激等の不快感を有している。メトホルミンの用量は、1回あたり約250mg（日本）、約850mg（米国）である。そのような高用量にもかかわらず、現在、市場には錠剤のみが供給されている。

苦みの強い薬物の苦みを遮断する方法として、種々の方法が用いられている。例えば、固形製剤においては、糖衣錠、フィルムコート錠、カプセル剤等の剤形にすることが利用されている。また、散剤、細粒剤、顆粒剤においては、甘味料または香料を添加する方法のほか、マイクロカプセル化、非腸溶性コーティング方法、低融点のロウ状固体とのスプレードライ法およびレシチンを添加する方法（特開昭62-265234号公報）等も用いられている。内服液剤においては、エチルセルロースやヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（特開昭52-41214号公報）のような水に不溶性の高分子化合物を添加する方法、酸性リン脂質またはそのリゾ体を添加する方法（特開平7-67552号公報）、大量のクエン酸を添加する方法（特公平4-58452号公報）等が知られている。

【0003】**【発明の開示】**

本発明者らは鋭意検討を行った結果、ビグアナイド系薬物に有機酸を加えた内服製剤とすることによって、苦み・刺激等の不快感が改善されることを見出した。このようにして、本発明を完成した。

【0004】

本発明は、以下を包含する。

- 〔1〕 ビグアナイド系薬物および有機酸を含有する内服製剤。
- 〔2〕 ビグアナイド系薬物、有機酸および甘味料を含有する内服製剤。

〔3〕 ビグアニド系薬物がメトホルミンまたはその薬学上許容される塩である〔1〕または〔2〕記載の内服製剤。

〔4〕 有機酸がリンゴ酸、クエン酸、酒石酸またはこれらの混合物である〔1〕～〔3〕のいずれか記載の内服製剤。

〔5〕 甘味料がアスパルテームTM、サッカリン、サッカリンナトリウム、ステビアまたはこれらの混合物である〔1〕～〔4〕のいずれか記載の内服製剤。

〔6〕 ビグアニド系薬物と有機酸の重量比が1：0.01～1：50である〔1〕～〔5〕のいずれか記載の内服製剤。

〔7〕 ビグアニド系薬物と甘味料の重量比が1：0.001～1：10である〔2〕～〔6〕のいずれか記載の内服製剤。

〔8〕 剤形が液剤、ゼリー剤、グミ剤、ドライシロップ、散剤、細粒剤または顆粒剤である〔1〕～〔7〕のいずれか記載の内服製剤。

〔9〕 液剤である場合はその液のpHが3.5～6であり、また液剤以外の内服製剤である場合は製剤に対し10倍量(w/w)の水に溶解もしくは分散することによってえられる溶液のpHが、3.5～6である〔1〕～〔8〕のいずれか記載の内服製剤。

【0005】

発明の詳細な説明

ビグアニド系薬物としては、例えばビグアニド骨格を有する薬物が挙げられ、具体的にはメトホルミン、ブホルミン、フェンホルミンまたはこれらの薬学上許容される塩が挙げられる。

有機酸としては、例えばリンゴ酸、クエン酸、酒石酸、アスコルビン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、グルコン酸、グルクロン酸等が挙げられ、これらの混合物であってもよい。好ましい有機酸としては、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸等の2または3のカルボキシル基を有する有機酸が挙げられ、特に好ましくは、リンゴ酸が挙げられる。ビグアニド系薬物と有機酸の重量比としては、例えば1：0.01～1：50が挙げられ、好ましくは1：0.02～1：10が挙げられ、特に好ましくは1：0.05～1：1が挙げられる。有機酸がリンゴ酸

である場合は、ビグアニド系薬物とリンゴ酸の重量比の好ましい範囲としては、例えば1:0.05~1:0.5が挙げられる。

甘味料としては、例えばアスパルテームTM、サッカリン、サッカリンナトリウム、ステビア、ソーマチン、エリスリトール、ソルビトール、キシリトール、グリセリン等が挙げられ、これらの混合物であってもよい。好ましい甘味料としては、アスパルテームTM、サッカリン、サッカリンナトリウム、ステビアが挙げられる。ビグアニド系薬物と甘味料の重量比としては、例えば1:0.001~1:10が挙げられ、好ましくは、1:0.02~1:1が挙げられる。

内服製剤が液剤である場合はその液のpHを、好ましくは3.5~6の範囲になるように、より好ましくは4~6の範囲に設定することで、不快感を減じ、また製剤中の薬物の安定性を確保することができる。また液剤以外の内服製剤である場合は製剤に対し10倍量(w/w)の水に分散することによってえられる溶液もしくは分散液のpHを、好ましくは3.5~6の範囲になるように、より好ましくは4~6の範囲に設定する。これは、不快感を減じ、また製剤中の薬物の安定性を確保するためである。

【0006】

内服製剤としては、液剤、ゼリー剤、グミ剤、ドライシロップ、散剤、細粒剤および顆粒剤等の剤形が挙げられる。好ましい製剤は、錠剤ではない製剤である。

本発明の製剤においては、薬学上許容される無毒性かつ不活性な添加剤を添加することもできる。これらの添加剤としては、例えば、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、白糖、マンニトール、キシリトール、ソルビトール、タルク、カオリン、リン酸水素カルシウム、硫酸カルシウム、炭酸カルシウム、結晶セルロース等の賦形剤、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム等の滑沢剤、カルボキシメチルセルロースカルシウム、低置換度ヒドロキシメチルセルロース等の崩壊剤、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、メチルセルロース、アラビアゴム末、ポリビニルアルコール等の結合剤、その他着色剤、矯味剤、吸着剤、防腐剤、安定化剤、湿潤剤、帯電防止剤、pH調整剤等が挙げられる。

また、レモン、オレンジ、グレープフルーツ、パイン、バナナ、チョコレート、ヨーグルト等の香料を配合することもでき、その場合は、より好ましい服用感が得られる。

【0007】

本発明の内服製剤の製造方法としては、公知の方法が挙げられるが、例えば、固形製剤の場合は、押し出し造粒法、破碎造粒法、乾式圧密造粒法、流動層造粒法、転動造粒法、高速攪拌造粒法、湿式打錠法、直接打錠法等が挙げられる。

本発明の内服製剤は、通常量の有効成分（ビグアナイド系薬物）を含有し、投与経路による通常の実施に従い、薬理学者や開業医が熟知している投薬量レジメに従って投与するために、従来の方法によって使用される。

【0008】

【実施例】

以下に、実施例及び実験例を挙げて、更に具体的に説明するが、本発明は必ずしもこれらに限定されるものではない。

【0009】

実施例1

塩酸メトホルミン液剤

| 成分 | 重量% |
|-----------------------|-------|
| 塩酸メトホルミン | 5% |
| リンゴ酸 | 0.8% |
| アスパルテーム TM | 0.3% |
| レモンフレーバー | 0.1% |
| 精製水 | 93.8% |

精製水に、塩酸メトホルミン、リンゴ酸、アスパルテームTMおよびレモンフレーバーを溶解し、5%塩酸メトホルミン液剤を調製する。

【0010】

実施例2

塩酸メトホルミン液剤

| 成分 | 重量% |
|----|-----|
|----|-----|

| | |
|------------|--------|
| 塩酸メトホルミン | 5 % |
| リンゴ酸 | 0.8 % |
| サッカリンナトリウム | 1 % |
| レモンフレーバー | 0.1 % |
| 精製水 | 93.1 % |

精製水に、塩酸メトホルミン、リンゴ酸、サッカリンナトリウムおよびレモンフレーバーを溶解し、5 %塩酸メトホルミン液剤を調製する。

【0011】

実施例 3

塩酸メトホルミン液剤

| 成分 | 重量% |
|-----------------------|--------|
| 塩酸メトホルミン | 5 % |
| クエン酸 | 2 % |
| アスパルテーム TM | 0.3 % |
| レモンフレーバー | 0.1 % |
| 精製水 | 92.6 % |

精製水に、塩酸メトホルミン、クエン酸、アスパルテームTMおよびレモンフレーバーを溶解し、5 %塩酸メトホルミン液剤を調製する。

【0012】

実施例 4

塩酸メトホルミン液剤

| 成分 | 重量% |
|------------|---------|
| 塩酸メトホルミン | 5 % |
| リンゴ酸 | 1.5 % |
| サッカリンナトリウム | 0.25 % |
| エリスリトール | 10 % |
| レモンフレーバー | 0.1 % |
| 精製水 | 83.15 % |

精製水に、塩酸メトホルミン、リンゴ酸、サッカリンナトリウム、エリスリト

ールおよびレモンフレーバーを溶解し、5%塩酸メトホルミン液剤を調製する。

【0013】

実施例5

塩酸メトホルミン液剤

| 成分 | 重量% |
|-----------------------|-------|
| 塩酸メトホルミン | 5% |
| リンゴ酸 | 1.5% |
| アスパルテーム TM | 0.2% |
| ソルビトール | 6% |
| グレープフルーツフレーバー | 0.1% |
| 精製水 | 87.2% |

精製水に、塩酸メトホルミン、リンゴ酸、アスパルテームTM、ソルビトールおよびグレープフルーツフレーバーを溶解し、5%塩酸メトホルミン液剤を調製する。

【0014】

実施例6

塩酸メトホルミン液剤

| 成分 | 重量% |
|----------|--------|
| 塩酸メトホルミン | 5% |
| リンゴ酸 | 1.5% |
| サッカリン | 0.03% |
| グリセリン | 10% |
| レモンフレーバー | 0.1% |
| 精製水 | 83.37% |

精製水に、塩酸メトホルミン、リンゴ酸、サッカリン、グリセリンおよびレモンフレーバーを溶解し、5%塩酸メトホルミン液剤を調製する。

【0015】

実施例7

塩酸メトホルミン液剤

| 成分 | 重量% |
|------------|--------|
| 塩酸メトホルミン | 5% |
| リンゴ酸 | 1.5% |
| サッカリンナトリウム | 0.25% |
| サッカリン | 0.03% |
| レモンフレーバー | 0.1% |
| 精製水 | 93.12% |

精製水に、塩酸メトホルミン、リンゴ酸、サッカリンナトリウム、サッカリンおよびレモンフレーバーを溶解し、5%塩酸メトホルミン液剤を調製する。

【0016】

実施例 8

塩酸メトホルミンドライシロップ

| 成分 | 量 |
|----------------|-------|
| 塩酸メトホルミン | 500 g |
| リンゴ酸 | 80 g |
| サッカリンナトリウム | 25 g |
| エリスリトール | 865 g |
| ポリビニルピロリドン K30 | 30 g |

合計 1500 g

塩酸メトホルミン、リンゴ酸、サッカリンナトリウム、エリスリトール、ポリビニルピロリドン K30 を、精製水：エタノール＝1：1（w/w）混液 200 g と共に混合し、湿潤した塊状物を得る。この塊状物を造粒ミルを通して粒度を整えた後、乾燥することで 33% 塩酸メトホルミンドライシロップを調製する。

【0017】

実施例 9

塩酸メトホルミンゼリー剤

| 成分 | 重量% |
|----------|-----|
| 塩酸メトホルミン | 5% |

| | |
|-----------|-------|
| ゼラチン | 0.5% |
| リンゴ酸 | 0.8% |
| アスパルテームTM | 0.3% |
| レモンフレーバー | 0.1% |
| 精製水 | 93.3% |

80℃以上に加熱した精製水に、ゼラチンを加え溶解させる。この液に塩酸メトホルミン、リンゴ酸、アスパルテームTMおよびレモンフレーバーを溶解または分散した後、冷却することで塩酸メトホルミンゼリー剤を調製する。

【0018】

実施例10

塩酸ブホルミン細粒剤

| 成分 | 量 |
|-----------|------|
| 塩酸ブホルミン | 100g |
| マンニトール | 300g |
| 乳糖 | 300g |
| コーンスターチ | 150g |
| リンゴ酸 | 90g |
| アスパルテームTM | 30g |
| メチルセルロース | 30g |

合計 1000g

塩酸ブホルミン、マンニトール、乳糖、コーンスターチ、リンゴ酸、アスパルテームTM、メチルセルロースを、精製水200gと共に混合し、湿潤した塊状物を得る。この塊状物をバスケット造粒機を用いて造粒した後、乾燥することで10%塩酸ブホルミン細粒を調製する。

【0019】

実施例11

塩酸ブホルミグミ剤

| 成分 | 量 |
|----|---|
|----|---|

| | |
|------------|--------|
| 塩酸ブホルミン | 100mg |
| ゼラチン | 600mg |
| クエン酸 | 100mg |
| サッカリンナトリウム | 25mg |
| ソルビトール | 1550mg |
| レモンフレーバー | 25mg |
| 精製水 | 600mg |

| | |
|----|--------|
| 合計 | 3000mg |
|----|--------|

80℃以上に加熱した精製水に、ゼラチンを加え溶解させる。この液に塩酸ブホルミン、クエン酸、サッカリンナトリウム、ソルビトールおよびレモンフレーバーを溶解または分散した後、型に流し込み冷却することで塩酸ブホルミンゲミ剤を調製する。

【0020】

実施例12

塩酸ブホルミン散剤

| 成分 | 量 |
|-----------------------|-------|
| 塩酸ブホルミン | 100mg |
| マンニトール | 560mg |
| コーンスターチ | 200mg |
| クエン酸 | 100mg |
| アスパルテーム TM | 30mg |
| ステアリン酸マグネシウム | 10mg |

| | |
|----|--------|
| 合計 | 1000mg |
|----|--------|

塩酸ブホルミン、マンニトール、コーンスターチ、クエン酸、アスパルテームTM及びステアリン酸マグネシウムを混合することで10%塩酸ブホルミン散剤を調製する。

【0021】

実施例13

各種pHの塩酸メトホルミン液剤

実施例1の液剤において、塩酸メトホルミン、リンゴ酸、アスパルテームTMおよびレモンフレーバーを約80%の精製水に溶解または分散した後、希塩酸または希水酸化ナトリウム水溶液を用いて、pHを2、3、3.5、4、5、6に調整することで、各種pHの5%塩酸メトホルミン液剤を調製する。

【0022】

比較例1

塩酸メトホルミン溶液

| 成分 | 重量% |
|----------|-----|
| 塩酸メトホルミン | 5% |
| 精製水 | 95% |

精製水に、塩酸メトホルミンを溶解し、5%塩酸メトホルミン溶液を調製する。

【0023】

試験例1

官能試験

実施例1～3および比較例1で調製した塩酸メトホルミン液剤および溶液を用いて、20人のパネラーによる官能試験を実施した。「全く苦みを感じなかった」、「やや苦みを感じた」および「苦みを感じた」パネラーの数を表1に示す。

【表1】

サンプル 全く苦みを感じなかった人 やや苦みを感じた人 苦みを感じた人

| | | | |
|------|-----|----|-----|
| 実施例1 | 11人 | 8人 | 1人 |
| 実施例2 | 10人 | 9人 | 1人 |
| 実施例3 | 11人 | 8人 | 1人 |
| 比較例1 | 0人 | 2人 | 18人 |

また、実施例4～7の塩酸メトホルミン液剤に関して官能試験を行ったところ

、良好な服用感を示した。

【0024】

試験例 2

官能試験および安定性試験

実施例 13 で得られた各種 pH の塩酸メトホルミン液剤について、官能試験および安定性試験を行った。官能試験は、試験例 1 と同様にして行った。安定性試験は、塩酸メトホルミン液剤をバイアルに入れて、60℃で2週間保存して、HPLCで塩酸メトホルミンの残存率を測定することで行った。結果を表 2 に示す。

【表 2】

| pH | 官能試験の判定 | 残存率 (%) |
|-----|---------|---------|
| 2 | 不良 | 78 |
| 3 | 普通 | 86 |
| 3.5 | 良好 | 94 |
| 4 | 良好 | 96 |
| 5 | 良好 | 98 |
| 6 | 良好 | 100 |
| 7 | 不良 | 98 |

pH が 3.5 以下では、塩酸メトホルミンが不安定であり、また酸味が強すぎて服用感が良好ではない。pH が 7 以上では、苦みが残る。

【0025】

通常、内服液剤ではほとんど苦みを感じる。従って、液剤についてのこれらの実験は、ゼリー剤、グミ剤、ドライシロップ、散剤、細粒剤、顆粒剤等の他の剤形でも、口中に含んだ際の不快感が減じられることを示す。

【0026】

【産業上の利用性】

本発明によって、服用の不快感が改善されたビグアナイド系薬物の内服製剤が提供される。これによって、例えば、老人、小児等あらゆる年齢層の患者にとっ

て、十分な量のビグアナイド系薬物を容易に服用することができる。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 A61K31/155 A61K47/12 A61K47/26 | | International Application No. PCT/JP 99/02192 |
|--|---|--|
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC | | |
| B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 A61K | | |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched | | |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X | DE 21 24 256 A (DR. CHRISTIAN BRUNNENGRÄBER) 30 November 1972 (1972-11-30) page 4; example 1 | 1 |
| Y | GB 1 539 076 A (MEIJI SEIKA KAISHA) 24 January 1979 (1979-01-24) page 1, right-hand column, line 19-33 page 4; example 6 | 1-10 |
| Y | EP 0 390 369 A (AMERICAN HOME PROD) 3 October 1990 (1990-10-03) claims 1,2 | 1-10 |
| -/- | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. | | <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex. |
| * Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubt on priority claims or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family | | |
| Date of the actual completion of the international search 2 August 1999 | | Date of mailing of the international search report 13/08/1999 |
| Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentislan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl Fac. (+31-70) 340-3016 | | Authorized officer Herrera, S |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Appl. No.

PCT/JP 99/02192

| C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|---|-----------------------|
| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| Y | PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 010, no. 120 (C-343), 6 May 1986 (1986-05-06) & JP 60 246325 A (TAKEDA YAKUHIN KOGYO KK), 6 December 1985 (1985-12-06) abstract | 1-10 |
| P,A | WO 98 27982 A (ICHIHARA JUNJI ;ITAKURA YASUSHI (JP); NOGUCHI HIROSHI (JP); SUMITO) 2 July 1998 (1998-07-02) | 1-10 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intern. Appl. Application No.

PCT/JP 99/02192

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| DE 2124255 | A | 30-11-1972 | NONE | |
| GB 1539076 | A | 24-01-1979 | JP 1209258 C | 29-05-1984 |
| | | | JP 52041214 A | 30-03-1977 |
| | | | JP 58040529 B | 06-09-1983 |
| | | | BE 838239 A | 28-05-1976 |
| | | | CA 1069047 A | 31-12-1979 |
| | | | DE 2604044 A | 31-03-1977 |
| | | | FR 2325388 A | 22-04-1977 |
| | | | NL 7601069 A, B, | 31-03-1977 |
| | | | SE 418146 B | 11-05-1981 |
| | | | SE 7601096 A | 30-03-1977 |
| | | | US 4101651 A | 18-07-1978 |
| EP 0390369 | A | 03-10-1990 | US 4975465 A | 04-12-1990 |
| | | | AT 100313 T | 15-02-1994 |
| | | | AU 629622 B | 08-10-1992 |
| | | | AU 5226990 A | 04-10-1990 |
| | | | CA 1336819 A | 29-08-1995 |
| | | | DE 69006068 D | 03-03-1994 |
| | | | DE 69006068 T | 11-05-1994 |
| | | | DK 390369 T | 11-04-1994 |
| | | | ES 2048428 T | 16-03-1994 |
| | | | HK 68194 A | 22-07-1994 |
| | | | IE 64024 B | 28-06-1995 |
| | | | JP 2286615 A | 26-11-1990 |
| | | | JP 2847134 B | 13-01-1999 |
| | | | KR 143899 B | 15-07-1998 |
| | | | MX 20055 A, B | 01-10-1993 |
| JP 60246325 | A | 06-12-1985 | JP 1948417 C | 10-07-1995 |
| | | | JP 4058452 B | 17-09-1992 |
| WO 9827982 | A | 02-07-1998 | NONE | |

フロントページの続き

(81) 指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW

Fターム(参考) 4C076 AA09 AA12 AA30 AA31 BB01
CC21 DD41T DD43T DD51T
DD61T EE58T FF52
4C206 AA01 HA31 MA02 MA05 MA37
MA47 MA61 MA63 MA64 MA72
NA08 NA09 ZC35